



**ВАСИЛЬЕВ**  
**Юрий Маркович**

Васильев Ю.М. — член корреспондент РАН, заведующий лабораторией Всероссийского онкологического научного центра.

## **БИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК<sup>1</sup>**

### **АНТИСОЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ**

Наш организм — федерация из огромного числа клеток, каждая из которых — тоже организм, живущий своей сложной жизнью, но при этом все время взаимодействующий со всеми другими клетками федерации, адекватно реагирующий на их сигналы и, в свою очередь, посылающий им свои сигналы. Благодаря такому сложному социальному поведению каждой клетки многие миллиарды и триллионы клеток помогают друг другу, четко выполняют каждая свои функции, занимают каждая отведенное ей определенное место (территорию) в организме, размножаются только, когда это необходимо, и в итоге соединяются в единое целое — многоклеточный организм.

Однако, иногда в организме появляются клетки, у которых изменено социальное поведение: клетки, кото-

рые в той или иной степени становятся «глухими» к сигналам других клеток организма, клетки которые размножаются независимо от сигналов, посылаемых этими клетками, и проникают на территорию, занятую другими тканями. Эти изменения отдельных клеток наследственны: свою способность к асоциальному поведению такие клетки передают при делении своим потомкам в бесконечном ряду клеточных поколений. Такие наследственные изменения отдельных клеток организма являются результатом возникновения нарушений, мутаций в их ДНК-веществе, кодирующем структуру белков этой клетки. При образовании таких клеток мутируют именно те участки ДНК (генома), которые кодируют белки, отвечающие за структуру белков, участвующих в приеме и восприятии сигналов от других клеток. Из одной мутантной клетки в результате ее бесконтрольного размножения образуется целая колония клеток, так

---

<sup>1</sup> Статья подготовлена по просьбе редакции и рекомендуется в качестве учебного материала при изучении курсов «Общая цитология» и «Генетика».

© Ю.М. Васильев, 1997.

называемый клон. Все доброкачественные и злокачественные опухоли (новообразования) представляют собой клональные колонии таких измененных клеток. Иначе говоря, клетки, поведение которых стало асоциальным в результате мутации соответствующих генов — основа всех опухолевых заболеваний. Изучение сущности таких изменений оказалось весьма важным не только для практической медицины, но и для теоретической биологии: благодаря этим исследованиям испорченных клеток мы начали за последние годы понимать сущность тех процессов, которые ответственны за социальное поведение нормальных клеток, начали понимать молекулярную природу реакции клеток на внешние для них сигналы других клеток. Как это часто бывает в биологии, исследования повреждений помогли выяснить природу того, что портится, природу соответствующих нормальных процессов. Здесь мы рассмотрим очень кратко результаты этих исследований.

## **КЛЕТКА ВОСПРИНИМАЕТ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ И РЕАГИРУЕТ НА НИХ**

Сигналы, посылаемые от клетки другим клеткам, обычно представляют собой специальные молекулы, выделяемые такой клеткой в межклеточные среды: если клетки находятся в организме, то в кровь, лимфу, тканевую жидкость, а если клетки пересажены в культуру, то в среду этой культуры. Такие плавающие молекулы могут прикрепиться снаружи к другим молекулам-рецепторам, расположенным в клеточной мембране и изменить их состояние, активировать эти рецепторы. В свою очередь, внутренняя часть активированного рецептора,

расположенная в цитоплазме клетки под мембраной, активирует первую молекулу-посредник, та — следующую молекулу и так далее до тех пор, пока, в конце такой цепи, не будут активированы молекулы-эффекторы, включающие процессы, меняющие общее состояние клетки, например, включающие процессы роста и подготовки к делению. В организме всегда имеет место разделение клеток: выделяют определенную сигнальную молекулу клетки одного типа, а имеют рецепторы к этой молекуле и потому способны активироваться ею — клетки другого типа. Типичными сигнальными молекулами являются гормоны. Например, клетки передней доли гипофиза выделяют в кровь тиреотропный гормон, а чувствительны к нему клетки щитовидной железы, имеющие специфические рецепторы. Другой пример: при ранении какого-либо органа в рану изливается кровь и определенные клетки такой крови, тромбоциты, выделяют в среду специальный белок, называемый тромбоцитарным фактором роста (ТФР). Рецепторы ТФР имеются на фибробластах — клетках, окружающей рану соединительной ткани. Активированные ТФР фибробласты мигрируют в рану и делятся, образуя в конце концов рубцовую ткань; при этом местное накопление ТФР прекращается и потому заканчивается и стимуляция размножения фибробластов. Как видно из этих примеров, разделение клеток, выделяющих сигнальные молекулы и имеющих рецепторы к этим молекулам, является основой специфичности и ограниченности во времени и в пространстве реакций на эти молекулы.

Множественность сигнальных молекул (гормонов, факторов роста и других) определяет огромное многообра-

зие взаимодействий между клетками в организме. Один из механизмов образования опухолевой клетки — мутация, приводящая к тому, что сигнальную молекулу будут вырабатывать и выделять те же клетки, которые имеют рецепторы к этой молекуле. Например, мутировавший фибробласт начинает вырабатывать ТФР. Очевидно, такие клетки начинают размножаться без стимуляции извне, они стимулируют сами себя собственным ТФР и, в итоге, образуют опухоль. К появлению опухолевых клонов могут приводить также мутации других генов, кодирующих белки цепи сигнал — рецептор — посредники — эффекторы. Когда один из этих генов мутирует и структура соответствующего белка нарушается таким образом, что этот белок оказывается постоянно активированным без активации предшествующими белками, то клетка будет получать ложный сигнал к размножению, будет расти и делиться, без связывания внешней сигнальной молекулы (истинного сигнала). Очевидно, такое деление мутантной клетки будет непрерывным, бесконтрольным, т.е. клетка образует опухолевый клон. Такие мутантные гены называли онкогенами, а их предшественники — нормальные гены, которые кодируют белки, участвующие в восприятии и проведении сигналов — протоонкогенами.

Системы, воспринимающие сигналы, могут контролировать<sup>6</sup> и другие формы деятельности клетки, например, вызывать ее движение, перемещение на новое место. Например, как уже говорилось, в ране ТФР из тромбоцитов крови, связавшись с рецепторами фибробластов, может вызывать их хемотаксис, т.е. направленное движение в рану. В этой реакции, по-видимому, конечным эффектором являются молекулы цитоскелета — бел-

ка типа актина, активируемые через цепь молекул-посредников. Сборка этих молекул в специальные нити вызывает на поверхности клетки выпячивание особых временных выростов — псевдоподий, при помощи которых клетка двигается. У опухолевой клетки ложная активация тех же молекул мутантными белками — продуктами онкогенов — приводит к патологической подвижности, которая может быть одной из причин перемещения таких клеток в соседние ткани (инвазия) и в другие органы (метастазирование).

Таким образом, изучение генетических механизмов образования разных опухолей привело к расшифровке неизвестной ранее сложной системы, которая в клетке ответственна за восприятие внешних сигналов, контролирующих размножение и движение этих клеток.

Сейчас выявлено уже несколько десятков протоонкогенов, кодирующих молекулы сигналов, рецепторов, посредников и эффекторов разных типов.

### **ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ ОБЕСПЕЧИВАЮТ СЕБЕ ПИТАНИЕ, ИНДУЦИРУЯ РОСТ СОСУДОВ**

Опухолевые клетки перестают реагировать на нормальные сигнальные молекулы и, вместе с тем, многие из них сами начинают вырабатывать и выделять специальные сигнальные молекулы, специальные факторы роста. Речь идет прежде всего о белках, вызывающих рост кровеносных сосудов, так называемых ангиогенных факторах. Ведь опухолевым клеткам, как и всем клеткам организма, нужна еда, питательные вещества (сахара, аминокислоты и т.д.) и кислород для дыхания. Нормальные клетки получают все это из крови через кровеносные

капилляры, которые есть в каждой ткани. Опухолевые клетки все время делятся, их число увеличивается, и ясно, что кровоснабжение опухоли тоже должно все время увеличиваться, иначе рост опухоли остановится и клетки ее начнут погибать от голода и недостатка кислорода. Однако, этого обычно не происходит, так как опухолевые клетки начинают выделять в окружающую их ткань различные ангиогенные белки, например, фактор роста сосудистого эндотелия, белок, рецепторы к которому имеются на мембране эндотелиальных клеток, выстилающих просвет кровеносных капилляров. Под влиянием этой и других сигнальных молекул клетки капилляров начинают размножаться и образовывать новые капилляры. Эти капилляры врастают в опухолевый узел и обеспечивают его клетки питанием и кислородом. Разумеется, выделение ангиогенных факторов и индукция роста сосудов могут иметь место и при нормальных процессах, например, в ходе развития органов у эмбриона или при регенерации этих органов после повреждения. Опухолевые клетки приобретают способность использовать эту нормальную реакцию для «преступных» целей — для обеспечения своего вредного для организма размножения.

## БЕЛОК — СТОРОЖ ГЕНОМА

За последние годы исследования процессов превращения нормальных клеток в опухолевые привели к еще одному замечательному и неожиданному результату: в нормальной клетке была обнаружена система взаимодействующих белков, которую можно назвать «системой охраны генома». Эта система предохраняет клетку и организм от мутаций в геноме. Главную

роль в этой системе играет белок, называемый p53. Если геном нормальной клетки, ее ДНК, чем-нибудь поврежден, например рентгеновые или ультрафиолетовые лучи вызвали разрывы в цепи ДНК, то в клетке по какому-то не вполне еще ясному механизму резко увеличивается количество белка p53. Этот белок тормозит все реакции подготовки к делению, вызванные сигнальными молекулами, например, факторами роста, и, прежде всего, процессы копирования ДНК, необходимые для того, чтобы передать при делении две копии всего генома дочерним клеткам. Под влиянием p53 клетка переключается на ремонт повреждений ДНК. Разрывы в ДНК начинают зашиваться специальными ферментами. Если через некоторое время нормальная структура ДНК восстанавливается, разрывы в ДНК исчезают, то количество p53 в клетке вновь снижается до нормального уровня, торможение роста прекращается и клетка вновь включает программу подготовки к делению. Если, напротив, повреждения генома оказались слишком тяжелыми и не могут быть исправлены за разумный срок, то все тот же белок p53 включает другую цепь реакций — цепь, ведущую к так называемой программированной смерти или апоптозу (от греческого слова, обозначающего опадение лепестков с цветка или листьев с дерева). Апоптоз — процесс, при котором в клетке наступает серия деструктивных изменений ядра, митохондрий и других основных компонентов, приводящая к гибели этой клетки. Реакции апоптоза используются в нормальном развитии, чтобы убрать клетки, ставшие ненужными. Примером может служить апоптоз клеток хвоста головастика, который приводит к исчезновению этого хвоста при превращении головастика в лягушонка.

ка. Апоптоз, включаемый p53 в поврежденной клетке, приводит к гибели этой клетки, к освобождению ткани от клетки с испорченным геномом. Очевидно, испорченный геном, передаваясь потомкам, мог бы привести к тяжелым последствиям для ткани и организма, в особенности, если бы повреждены были бы участки ДНК, где локализуются протоонкогены; превращение их в онкогены могло бы вызвать опухолевые трансформации. Апоптоз поврежденных клеток предотвращает эту опасность. Эту защитную роль p53 подтверждают данные о редкой наследственной болезни, названной синдромом Ли-Фраумени. У людей с этим синдромом во всех клетках организма отсутствует ген, кодирующий белок p53. Эти люди не имеют видимых дефектов, они растут и развиваются нормально, но в относительно молодом возрасте (до 40 лет) у них развиваются злокачественные опухоли, причем локализация этих опухолей может быть самой различной. Появление этих опухолей является результатом резкого учащения мутаций, превращающих протоонкогены в онкогены в клетках, лишенных защитного белка p53. Ген 53 — один из генов, кодирующих белки, которые тормозят появление онкогенных мутаций. Такие гены часто называют антионкогенами.

### **ЭВОЛЮЦИЯ ОПУХОЛЕЙ — ОТ ПЛОХОГО К ХУДШЕМУ. КТО ВИНОВАТ?**

Обычно развитие опухолевого узла — результат не одной мутации, а целой серии мутаций, приводящих к появлению в опухолевой клетке все новых и новых онкогенов и инактивации антионкогенов. Каждая такая мутация создает новый, более измененный клон, который вытесняет из опу-

холи другие менее измененные клоны. В результате патологические свойства опухоли (скорость ее роста, способность к инвазии и к метастазированию) становятся все более и более выраженными; опухоль становится все более и более опасной для организма. Так как каждая мутация — случайный процесс, то сроки развития и точный характер изменений непредсказуемы: они различны для каждой индивидуальной опухоли. Молекулярно-биологическими методами часто удается обнаружить более десятка мутаций онкогенов и антионкогенов в одной и той же клетке злокачественной опухоли человека, например, в раковой опухоли легкого, удаленной хирургически. Клинически проявился, по-видимому, лишь этот последний наиболее злой клон. Рост всех предшествующих клонов с меньшим числом мутаций, вероятно, шел медленнее, вызывал меньшие изменения в организме и прошел незамеченным для больного и врача. Такая эволюция от нормальной клетки до высоко злокачественного клона может длиться у человека несколько десятилетий, именно поэтому частота злокачественных опухолей резко нарастает с возрастом.

### **ЧТО ВЫЗЫВАЕТ МУТАЦИИ, ПРИВОДЯЩИЕ К ПОЯВЛЕНИЮ ОПУХОЛЕВЫХ КЛОНОВ?**

Некоторые из этих мутаций возникают спонтанно, т.е. без видимых причин. Однако, в большинстве случаев причиной мутаций является действие на клетки различных мутагенных факторов, портящих геном клетки. К таким факторам относятся агенты различной природы: а) некоторые вирусы, ДНК которых взаимодействует с ДНК клетки и портит ее; б) ультрафиолетовая и ионизирующая радиа-

ция, вызывающая разрывы в ДНК и в) так называемые канцерогенные вещества, связывающиеся в организме с компонентами ДНК и нарушающие структуру генома.

Среди вирусов наибольшую роль в генезе новообразований человека играют вирус папилломы, участвующий в индукции опухолей шейки матки, и вирус гепатита, участвующий в развитии опухолей печени. Ультрафиолетовая радиация солнца является главным мутагенным фактором при развитии опухолей кожи. Ионизирующая радиация (рентгеновы лучи, излучения радиоактивных изотопов и т.д.) становится важным фактором, индуцирующим опухоли в группах людей, подвергшихся облучению большими дозами этих лучей.

Среди канцерогенных веществ для человека наиболее вредны некоторые соединения (полициклические ароматические углеводороды и другие), содержащиеся в дыме, который образуется при неполном сгорании угля, продуктов нефти и, самое главное, табака. Именно эти продукты, попадая в легкие, связываясь там с ДНК клеток, вызывают развитие рака легкого. По оценкам специалистов, смертность от рака этого органа, возникшего вследствие курения, составляет около трети смертности от всех форм злокачественных опухолей вместе взятых. Определенную, но много меньшую роль в развитии рака легкого имеют аналогичные продукты сгорания, выбрасываемые в атмосферу городов плохими отопительными системами и автотранспортом.

Помимо указанных факторов в развитии опухолей могут иметь значение и мутагенные агенты еще неизвестной природы. Например, недавно было показано, что развитие язвы желудка — следствие инфекции стенки желудка особой бактерией. Давно извест-

но, что из краев длительно существующей язвы может развиваться рак желудка. Что здесь является мутагенным фактором: какие-то продукты бактерии или продукты распада клеток в стенке язвы? Пока мы этого еще не знаем.

## ЧТО ДЕЛАТЬ?

Как избавляться от патологических антисоциальных клеток, способных разрушить организм? С древности и до настоящего времени наиболее эффективны методы, направленные на полное истребление криминального клона: хирургическое удаление всех больных клеток, уничтожение их очень большими дозами ионизирующей радиации или химических веществ, разрушающих делящиеся или готовые к делению клетки. Такие методы приводят к успеху в очень многих, но далеко не во всех случаях. Главная трудность здесь в том, что опухолевые клетки отличаются от нормальных весьма важными, но лишь очень немногими чертами: порчей нескольких регуляторных молекул. Поэтому подобрать вещества, которые избирательно действовали бы только на опухолевые клетки, не повреждая нормальных, очень трудно. Теперь, когда мы уже знаем очень многое о природе молекул, ответственных за развитие опухоли, открываются новые пути направленного воздействия на опухолевые клетки. Так, можно искать агенты, избирательно инактивирующие продукты мутантных онкогенов, можно искать пути введения в геном опухолевых клеток нормальных антионкогенов взамен инактивированных мутациями, можно также искать ингибиторы образования сосудов, растущих в опухоль и т.д. Поиски таких принципиально новых методов воздей-

ствия на опухоль ведутся в очень многих лабораториях мира и можно надеяться на успехи в ближайшем будущем. Однако, уже сегодня в наших силах резко уменьшить вероятность возникновения опухоли у каждого из нас, уменьшив воздействие на наши клетки мутагенов, вызывающих раз-

витие опухолей, и, прежде всего, самого распространенного из них — табачного дыма. Здесь не нужно постановлений государственных органов или длительной борьбы за очистку окружающей среды. Нужно только индивидуальное решение каждого спасти геном своих клеток.

